

1959

ZUR HISTOGENESE DER CARCINOSARKOME

von

Harald-Rüdiger Fornet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0092

Aus dem Pathologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. med. F. Klinge

ZUR HISTOGENESE DER CARCINOSARKOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
HARALD-RÜDIGER FORNET
aus Heidelberg



Dekan: Professor Dr. med. F. Lossen
Referent: Privatdozent Dr. med. et rer. nat. W. Busanny-Caspari
Korreferent: Prof. Dr. med. F. Klinge

Datum des Diploms 14. Jan. 1959

Die histologische Zuordnung maligner Tumoren ist in der Histopathologie nicht nur von morphologischem, sondern auch von histo-pathogenetischem Interesse. Im allgemeinen gelibt es dem Pathologen ohne Schwierigkeit, die zur Untersuchung gelangenden Tumoren in die ihnen zukommende Gruppe einzureihen. In einer verschwindend kleinen Zahl von Geschwülsten, deren Zellbestandteile alle Merkmale der Bösartigkeit aufweisen, ist es jedoch nicht möglich, sie nur einer Gruppe von Geschwülsten zuzuordnen. Zu dieser Gruppe gehören auch die Carcinosarkome, unter denen man Geschwülste versteht, die aus mehr oder minder miteinander vermischtem carcinomatösem und sarkomatösem Gewebe bestehen.

Schon im Jahre 1879 beschrieb C. KAUFMANN Tumoren dieser Eigenart und betrachtete sie als Gebilde zweifachen Ursprungs.

Das gleichzeitige Vorkommen zweier Arten von Zellelementen veranlaßte R. VIRCHOW, Geschwülste, die neben sarkomatösen auch carcinomatöse Elemente enthielten, mit dem Namen *Sarcoma carcinomatodes* zu bezeichnen. In späteren Jahren wurde diese Bezeichnung oft in unterschiedlichem Sinne angewandt. Heute ist sie auf Carcinosarkome ebensowenig anwendbar wie die eines *Carcinoma sarcomatodes* G. HERXHEIMERS, eine Bezeichnung, die nach dem von S. SALTZYKOW unternommenen Versuch einer ersten Einteilung auf alle diejenigen Tumoren Anwendung finden sollte, die in einem Teil carcinomatösen, in einem anderen aber sarkomatösen Bau aufwiesen.

Die Pathogenese des Carcinosarkoms ist in der Vergangenheit recht verschieden dargestellt worden. Auch hat diese Seite des Problems, wahrscheinlich wegen der geringen praktischen Bedeutung und der Seltenheit der echten Carcinosarkome überhaupt, nur wenig Beachtung gefunden, obwohl sich hier interessante Ausblicke auf die Carcinogenese als solche ergeben könnten.

P. EHRLICH und H. APOLANT beobachteten, daß es im Rahmen ihrer Transplantationsversuche bei der zehnten Passage des von ihnen in einer Maus erzeugten Mammacarcinoms zum Auftreten eines Sarkoms kam. Auch in vier weiteren von ihnen bei Mäusen erzeugten Carcinomen kam es bei der 21., bzw. der 33., 23. und 19. Passage zum Auftreten von Sarkom.

Analoge Feststellungen wurden in der Folge von L. LOEB sowie von E. F. BASHFORD, J. A. MURRAY und M. HAALAND getroffen. Auch C. LEWIN, W. LIEPMANN, R. S. LUDFORD und H. BARLOW sowie H. P. MORRIS, T. B. DUNN und C. S. DUBNIK berichteten von ähnlichen Ergebnissen.

Die Unterschiedlichkeit in der Auffassung der Genese des Carcinosarkoms reicht von der Epoche VIRCHOWs bis in die jüngste Vergangenheit. C. KAHLDEN sah die Carcinosarkome als Geschwülste an, in denen ein Carcinom und ein Sarkom nebeneinander herwachsen. D. v. HANSEMANN glaubte ebenso wie A. LINDEMANN, daß der Einfluß der Carcinomzellen auf das Stroma die Entstehung eines Sarkoms zuwege bringen könne. Auf Grund ihrer bereits gestreiften Transplantationsversuche kamen EHRLICH und APOLANT zu der

Überzeugung, daß chemische Umwandlungen in der Krebszelle die Proliferation und subsequeute maligne Entartung der Stromazelle zur Folge haben. LCEB, BASHFORD, HERXHEIMER, LUDFORD und deren Mitarbeiter schlossen sich dieser Auffassung an.

Es bestehen jedoch nicht nur verschiedene Ansichten über die Pathogenese dieser Tumoren: Einige Autoren haben sogar Zweifel an dem Vorkommen von Carcinosarkomen überhaupt geäußert. E. KROMPECHER gewann nach Überprüfung der von EHRLICH erzielten Ergebnisse die Überzeugung, daß es sich dort nicht um sarkomatöse Elemente, sondern um umgewandelte Zellen epithelialer Herkunft handele. Nach KROMPECHER soll für diese Umwandlung im wesentlichen das Mißverhältnis zwischen bindegewebigen und epithelialen Anteilen verantwortlich sein, das sich in den Übergangszonen in Form eines schnelleren Wachstums und einer größeren Ablösungsbereitschaft der Epithelzellen, die dann einzeln in das Stroma einwandern, sowie in Form von Nekrosen, Hämorrhagie und Entzündung, bemerkbar mache. KROMPECHER weist in diesem Zusammenhang auf die außergewöhnliche Mannigfaltigkeit der Formen hin, die von Epithelzellen angenommen werden können.

Die von W. R. EARLE durchgeführten Untersuchungen von Gewebskulturen aus Walker-Tumoren der Ratte bilden eine Stütze der Auffassung KROMPECHERs, die auch von J. EWING, G. DAL POZZO, G. HERZOG und S. PICCALUGA in ihren Hauptpunkten geteilt wird. Auch F. ORMEA sowie O. MÜHLBOCK und Th. G. VAN RIJSSEL betonen, daß bestimmte Arten epithelialer Zellen mit besonderer Vorliebe spindelförmige Gestalt annehmen. Auf die Schwierigkeiten, die entstehen, wenn es sich darum handelt, die genetische Herkunft von Spindelzellen in Schilddrüsentumoren von Hunden zu deuten, wurde von M. COHN besonders hingewiesen. Wenn häufig zu Unrecht das Vorliegen eines Carcinosarkoms vermutet wurde, so wird dies von O. SAPHIR und A. VASS auf Fehldeutungen hinsichtlich der mesenchymalen Herkunft von Spindelzellen im Stroma in der Umgebung von Carcinomen zurückgeführt.

Ob im Einzelfall ein Carcinosarkom vorliegt, kann auch heute noch nicht immer mit Sicherheit ausgesagt werden. Auch in der neueren Literatur schlägt sich die Auseinandersetzung mit dieser Form von Mischgeschwülsten meist nur als lakonische Erwähnung nieder.

Das immer noch bestehende Dunkel auf diesem Gebiet, dessen Klärung durch

die Seltenheit derartiger Tumoren und die diagnostischen Schwierigkeiten ihrer Deutung erschwert ist, läßt die eingehende Betrachtung und Veröffentlichung aller zur Untersuchung gelangenden Fälle angebracht erscheinen. Diese Notwendigkeit wird ganz besonders von P. GÖTTING, PICCAGUGA sowie von SAPHIR und VASS hervorgehoben.

Zwei oder mehrere Primärtumoren gleicher oder verschiedener Herkunft finden sich mitunter bei ein und derselben Person, meist zwar an verschiedenen, des öfteren aber auch am gleichen Organ. Auch Carcinome und Sarkome können unabhängig voneinander bei einem Individuum, zuweilen sogar am selben Organ vorkommen. Hier handelt es sich dann um einfache Doppeltumoren.

Treten Tumoren beider Arten an der gleichen Stelle auf, so kann diesem Zusammentreffen eine der folgenden Möglichkeiten zugrunde liegen:

- (a) Es handelt sich um ein zufälliges Zusammentreffen beider Tumorarten an der gleichen Stelle, im Sinne des vorerwähnten Doppeltumors, z. B. in der Gallenblasenwand, so daß deren bindegewebiger und gleichzeitig ihr epithelialer Anteil betroffen ist.
- (b) Es handelt sich um einen Tumor unterschiedlicher Differenzierung, mit anderen Worten um eine Mischgeschwulst im eigentlichen Sinne des Wortes, nämlich um ein Teratom.
- (c) Es handelt sich um eine sekundär, durch Induktion seitens eines bereits an der gleichen Stelle vorhandenen Primärtumors her, entstandene Geschwulst. Die Entstehung dieser Geschwulst kann man sich so vorstellen, daß von der primären Geschwulst ein chemischer oder mechanischer Dauerreiz auf die ihr benachbarte Gewebsart einwirkt. Hierdurch wird die Körperzelle zur Geschwulstzelle, aus welcher sich nach kürzerer oder längerer Latenzperiode der sekundäre Tumor entwickelt.

Beim Carcinosarkom ergeben sich zu letzterer Möglichkeit zwei Varianten:

- (1) Ein Carcinom entsteht durch den "Wachstumsreiz" eines bereits bestehenden Sarkoms, oder
- (2) Ein Sarkom entsteht durch den "Wachstumsreiz" eines primär vorhandenen Carcinoms.

Auf alle erwogenen Möglichkeiten soll bei der Besprechung unseres noch zu betrachtenden Falles noch näher eingegangen werden.

Daß es unter den Mischgeschwülsten solche gibt, die neben echten carcinomatösen Elementen einwandfrei solche sarkomatöser Herkunft aufweisen, wird heute kaum noch bezweifelt. Auch der Frage des Carcinosarkoms sehr skeptisch gegenüberstehende Autoren wie CRMEA und A. APRÀ machen hinsichtlich dieser Feststellung einige Zugeständnisse.

Was allerdings die Zahl der Fälle von angeblichem Carcinosarkom angeht, die einer kritischen Nachprüfung standhalten konnten, so sei an die diesbezüglichen Untersuchungen HERXHEIMERS erinnert, der einen erheblichen Teil der bis damals veröffentlichten Fälle nicht als Carcinosarkome anerkennen konnte. Ihm folgten zwanzig Jahre später SAPHIR und VASS, die insgesamt 153 bis zum Jahre 1938 veröffentlichte Fälle nachprüften. Sie kamen zu der Überzeugung, daß sich lediglich in drei, vielleicht in vier Fällen das gleichzeitige Vorkommen von carcinomatösen und sarkomatösen Elementen einwandfrei nachweisen ließ.

SAPHIR und VASS führen als Grund hierfür die bereits eingangs zum Teil erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten an, die durch die Atypie der vorhandenen Zellen und deren Veränderung unter dem Einfluß einer chronisch-entzündlichen Zellinfiltration zurück. Auch wurden in einigen der von ihnen nachuntersuchten Fälle normale Epithelien durch sarkomatöses Wachstum abgegrenzt. In einem anderen Falle wiederum handelte es sich um das Eindringen eines Carcinoms in eine gutartige bindegewebige Geschwulst. Ebenso wie ORMEA betonen auch die genannten Autoren, daß sich in manchen Fällen im Plattenepithelcarcinom Übergänge der Epithelien zu Spindelformen finden. Diese Veränderungen hätten dazu geführt, daß die genannten Fälle als Carcinosarkome in die Literatur Eingang fanden.

Aus dem vorhergehenden ergibt sich, daß die Diagnose "Carcinosarkom" erst nach sorgfältiger histologischer Untersuchung der in Frage kommenden Geschwulst in allen ihren Teilen, so wie von HERXHEIMER zuerst gefordert, gestellt werden darf.

Außer den diagnostischen, vorerwähnten Schwierigkeiten hat sicher auch die eingangs betonte Unterschiedlichkeit in den angewandten Bezeichnungen dazu beigetragen, daß manche Fälle irrtümlicherweise zu den echten Carcinosarko-

men gerechnet wurden. Daß auch umgekehrt sich der oder jener Fall von echtem Carcinosarkom unter einer anderen Bezeichnung verbergen mag, erscheint ohne weiteres möglich. Es sei nur daran erinnert, daß die Bezeichnung, die M. BCRST auf diese Tumoren anwandte, nämlich "carcinoma sarcomatodes", erst seit HERXHEIMER auf einen Vorschlag von SALTYSKOW und E. WEHNER hin nur noch auf Carcinome angewandt wird, die in ihrem Gefüge Elemente enthalten, die sarkom-ähnlichen Charakter tragen und damit den Pseudo-Sarkomen entsprechen.

Die Klärung der Begriffe hat indessen zur Aufklärung der wirklichen Natur zahlreicher Fälle beigetragen. So fanden NUYTTEN und DRIESSENS unter 32 von ihnen nach obigen Gesichtspunkten nachgeprüften Fällen, in denen angenommen worden war, es handele sich um Carcinosarkome, allein zehn, die sich als atypische Carcinome oder Pseudosarkome erwiesen.

R. MICHALCWSKY untersuchte seinerseits 53 Fälle nochmals, in denen ein auf dem Boden eines Lupus vulgaris entstandenes Carcinosarkom diagnostiziert worden war. In dreizehn dieser Fälle mußte er feststellen, daß es sich um atypische Spindelzellencarcinome handelte.

Auch die von VIRCHOW vorgenommene Einteilung der Carcinosarkome ist heute nur noch zum Teil gültig. Die von VIRCHOW in eine erste Gruppe eingereihten "Endotheliome", deren Zellen teils carcinomatösen, teils sarkomatösen Charakter tragen, werden seit HANSEMAN und seit HERXHEIMER sicherlich zu Recht zu den Endotheliomen gerechnet. Hingegen wird eine zweite Gruppe des von VIRCHOW entwickelten Systems auch bis in die neueste Zeit beibehalten. Es handelt sich hier um jene Gruppe, die alle diejenigen Carcinome umfaßt, deren Stroma einwandfrei sarkomatös ist.

Eine weitere Klarstellung der Begriffe sollte das onkologische System betreffen, in welches das Carcinosarkom einzureihen ist. Da seine Histogenese immer noch nicht einheitlich erklärt wird, gehört es - je nach der vertretenen Auffassung - entweder zu den Kollisionstumoren (R. MEYER), in denen Carcinom und Sarkom unabhängig voneinander entstehen und erst sekundär miteinander in Verbindung treten, oder aber zu den Kompositionsgeschwülsten (ID.), in denen

(a) das Carcinom primär ist, während das Stroma eine sekundäre sarkomatöse Umwandlung erfährt, oder

- (b) das Sarkom primär ist, mit sekundärer Umwandlung des von ihm eingeschlossenen epithelialen Gewebes im Sinne einer carcinomatösen Entartung.

R. MEYER bezeichnete die erstere Geschwulst als das "eigentliche Carcinosarkom", die letztere hingegen als das "eigentliche Sarkocarcinom".

Bezüglich der Histogenese des Carcinosarkoms ergeben sich nun nach GÖTTING folgende Möglichkeiten:

- (1) Aus dem zunächst reinen Carcinom könnte durch Umwandlung des carcinomatösen Epithelgewebes in Sarkom ein Carcinosarkom werden.
- (2) In einem primären Carcinom könnte der bindegewebige Teil maligne entarten, also sarkomatös werden. Es könnten aber auch die in einem Sarkom eingeschlossenen epithelialen Elemente carcinomatös entarten. In beiden Fällen fände sich ein Carcinosarkom.
- (3) Es könnte von vornherein ein bindegewebiger und ein epithelialer Faktor vorhanden sein und zu gleicher Zeit oder nacheinander zu wuchern beginnen, oder aus einer gemeinsamen Matrix könnten beide Faktoren, der epitheliale und der bindegewebige, entstehen.
- (4) Carcinom und Sarkom könnten nebeneinander entstehen, sich bei weiterem Wachstum vermischen, und so das Bild eines Carcinosarkoms liefern.

Hiernach wären also die auf das Carcinosarkom anwendbaren Begriffe der onkologischen Systematik um die nachstehend aufgeführten zu erweitern, nämlich die Kombinationsgeschwulst nach R. MEYER und die Mutationsgeschwulst nach STICKER, während die Bezeichnung "Mischgeschwulst" der Klarheit halber für Tumoren, welche die Derivate mehrerer Keimblätter enthalten, vorbehalten bleiben sollte.

Die systematische Betrachtung obiger Entstehungsmöglichkeiten des Carcinosarkoms ergibt nun folgendes Bild:

- ad (1) EHRLICH und APOLANT hatten anfänglich die Ergebnisse ihrer an Tieren ausgeführten Experimente, in deren Verlauf es nach fortlau-

fender Überimpfung von Tumoren bei weißen Mäusen zu einer sarkomatösen Veränderung des Gewebes kam, an die Möglichkeit einer Umwandlung des Carcinoms in Sarkom geglaubt, später jedoch ihre Meinung, wie unten beschrieben, geändert. KRCMPECHER, ebenso wie HELWIG, glaubte an eine direkte Umwandlung von Carcinom in Sarkom. Diese Auffassung wird heute allgemein abgelehnt, wie G. GRANA in der Diskussion seines Falles von Carcinosarkom der Haut, das auf durch Lupus erythematodes vorbereitetem Boden entstanden war, besonders hervorhebt. Die Ausführungen des gleichen Autors über die komplexe Frage der Mutationen bei Carcinosarkomen ersparen es uns, auf dieses Problem noch näher einzugehen.

ad (2) Wie schon oben erwähnt, änderten EHRLICH und APCLANT in der Folge ihre Meinung und gelangten nunmehr zu der Auffassung, der sich später noch eine beträchtliche Reihe anderer Autoren anschließen sollte, nämlich daß in den aus Carcinom- und Sarkomgewebe bestehenden Geschwülsten die sarkomatöse Wucherung die Folge eines Reizes ist, den die Krebszelle auf den bindegewebigen Stützapparat ausübt. Auch HERXHEIMER schließt sich dieser Meinung an und weist darauf hin, daß das neuentstandene Sarkomgewebe im Laufe der Zeit sogar den Schwund des ursprünglichen Krebsgewebes nach sich ziehen kann.

Umgekehrt sollen im Sarkomgewebe eingeschlossene Epithelzellen sich unter seinem Einfluß in Carcinomzellen umwandeln, was R. MEYER für wahrscheinlicher hielt als die Annahme einer ursprünglich carcinomatösen, später zu einer sarkomatösen Wucherung führende Geschwulst. Auch S. SALTYKOW und M. SIMMONDS teilen diese Auffassung, während neuere Autoren oft gegenteiliger Ansicht sind. Wenn auch der sarkomatöse Anteil in der großen Mehrzahl der Fälle bei weitem überwiegt, so beweist dies keineswegs seine Priorität, besonders wenn man das überaus rasche Wachstum des sarkomatösen Anteils in Betracht zieht. M. BÄR weist mit Recht darauf hin, daß es nur vom Entwicklungsstadium des Tumors abhängt, ob der Carcinom- oder der Sarkomanteil überwiegt. In diesem Zusammenhang sei an die Auffassung APOLANTs erinnert, der ursprünglich sogar glaubte, der Wachstumsreiz, den das Carcinom auf das umgebende Bindegewebe ausübe, müsse zwangsläufig zur Sarkomentstehung führen und es sei nur eine Frage des Zeitpunktes, an dem der betreffende Fall zur Untersuchung komme, ob der epitheliale oder aber der mesenchymale Anteil des Tumors überwiegt.

Neben den bereits erwähnten Autoren vertraten in den folgenden Jahren auch HAALAND, LOEB, LEWIN sowie O. LUBARSCH die Auffassung von der sarkomatösen Umwandlung des bindegewebigen Stromas.

Wie bereits anfangs erwähnt, haben zahlreiche Fälle, die in die Literatur als Carcinosarkome Eingang fanden, einer kritischen Nachprüfung nicht standhalten können. Andererseits wurden auch Fälle, in denen die Diagnose "Carcinosarkom" zu Recht gestellt worden war, angezweifelt, da diesmal nicht der Autor, sondern der Nachprüfende den Tücken der Deutung des histologischen Befundes erlegen war. So hielt HERZOG in den von HERXHEIMER und HANSEMAN berichteten Fällen die Spindelzellen des sarkomatösen Anteils für Epithelien, die atypisch gewuchert waren, und geht sogar so weit festzustellen, daß es sich bei allen Tierversuchen APOLANTS und LEWINS um eine irri-ge Auslegung der histologischen Bilder gehandelt habe.

Auch wenn man von der Annahme ausgeht, daß es sich bei den erwähnten Transplantationsversuchen tatsächlich um echte Carcinosarkome gehandelt hat, so gilt doch der von WEHNER vorgebrachte Einwand, daß man auch in diesem Fall die Ergebnisse der Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen könne. Diese Feststellung wird dadurch unterstrichen, daß die an sich schon relativ geringe Zahl der berichteten Fälle nach genauerer Betrachtung im Jahre 1921 auf nur 73 zusammengeschmolzen war (M. CLAESSEN und E. MATHIAS), und daß von den Fällen, die SAPHIR und VASS untersuchten, nur einige wenige als echte Carcinosarkome anzusehen waren. Auch unter der Voraussetzung, daß alle seit diesen Untersuchungen bekannt gewordenen Fälle als echt anzusehen sind, so ist eine geschätzte Gesamtzahl von etwa 300 eher zu hoch als zu niedrig gegriffen.

- ad (3) Von den zuerst von R. MEYER angegebenen Bezeichnungen "Kompositionsgeschwulst" und "Kombinationsgeschwulst" bezieht sich die erstere auf Carcinosarkome, die aus einem getrennten bindegewebigen und einem epithelialen Anteil entstanden sind. Letztere hingegen betrifft solche Carcinosarkome, deren bindegewebiger und epithelialer Anteil aus einer gemeinsamen Matrix entstanden sind. GÖTTING weist mit Recht darauf hin, daß diese sehr feine Unterscheidung mehr theoretische als praktische Bedeutung habe, da man ja an Hand des ausgebildeten Tumors wohl nicht mehr mit Bestimmtheit sagen könne,

zu welcher der beiden Arten er gehört, weil sich seine Histogenese nicht mehr mikroskopisch ablesen läßt.

Ist man jedoch der Auffassung, daß es sich bei dem Carcinosarkom um eine Kombinationsgeschwulst handelt, so kommt man nicht umhin, eine nahe Parallele zu den Mischgeschwülsten, die Elemente mehrerer Keimblätter beinhalten, zu ziehen. So fanden in der Tat SALTYKOW und H. QUECKENSTEDT in den von ihnen beschriebenen Fällen Schleimgewebe. In einem anderen Fall stellte P. HEILMANN in einem Carcinosarkom des Oesophagus glatte Muskelfasern fest. W. KREIBIG fand in einem Carcinosarkom der Mamma Knochengewebe. Bei der Untersuchung des Gewebes eines Tumors des Oesophagus glaubte M. KINOSHITA zunächst ein Carcinosarkom vor sich zu haben, fand aber dann neben carcinomatösen und sarkomatösen Elementen auch Schleimgewebe, Knorpel und Knochen. A. SCHMINCKE, der in seinem Fall von Carcinosarkom des Oesophagus gleichfalls Schleimgewebe fand, kam auf Grund dieses und ähnlicher Fälle zu dem Schluß, daß das Carcinosarkom immer eine zweiseitig entwickelte Mischgeschwulst sei. Der letztgenannte Autor nahm weiterhin an, daß es sich bei den Carcinosarkomen um Geschwülste "aus epithelialen Keimen mit innewohnenden mesenchymalen Potenzen" handele.

Dem entgegen steht die Auffassung HERXHEIMERS, der annahm, daß es sich in den genannten Fällen nicht um echtes Schleimgewebe, sondern vielmehr um ödematös durchtränktes Bindegewebe gehandelt habe. Die Theorie der nur zweiseitig entwickelten Mischgeschwulst lehnt HERXHEIMER mit dem Hinweis ab, daß in den echten Mischgeschwülsten, wie zum Beispiel im Parotismischtumor, stets auch die anderen Gewebsarten (Knorpel, Schleim, etc.) vorkommen müßten.

Die Frage, ob Mischgeschwulst, ob Carcinosarkom läßt sich ohne weiteres entscheiden, wenn der von HERXHEIMER aufgestellten Forderung nach histologischer Untersuchung eines jeden in Betracht kommenden Falles an zahlreichen Stellen entsprochen wird. Daß reine Carcinosarkome vorkommen, ist eine heute wohl allseits anerkannte Tatsache.

Wir werden heute also wohl mehr dazu neigen, das Carcinosarkom als eine "Kompositionsgeschwulst" anzusehen, also als eine Geschwulst, die sich von Anfang an aus je einem epithelialen und einem bindegewebigen Anteil entwickelt hat. HERXHEIMER ist hier der Meinung,

daß das Carcinosarkom in der Embryonalentwicklung begründet sei und nimmt an, daß es durch embryonale Störungen zur Ausschaltung eines bindegewebigen und eines epithelialen Keimes kommt, die dann durch unbekannte Ursachen in Wucherung geraten. Als Beweis für diese Auffassung zieht er die Kollisionstumoren sowie die Tatsache heran, daß zuweilen Tumoren verschiedener Genese in ein und demselben Organ vorkommen. Hier stützt sich HERXHEIMER unter anderem auch auf die Beobachtung von H. ALBRECHT, der seinerseits das Zusammentreffen mehrerer primärer Tumoren in demselben Organ hervorhebt. Zu diesem Punkt führt GÖTTING einen Fall von QUECKENSTEDT an, den er zu den Kompositionstumoren und nicht zu den Mischgeschwülsten rechnet. Es handelt sich um ein Carcinosarkom des Magens, das QUECKENSTEDT durch eine sekundäre carcinomatöse und sarkomatöse Entartung eines kongenital bedingten Polypen erklärt. In diesem Fall wurde angenommen, daß die Ausschaltung eines Entoderm-Mesenchymkeimes die Grundlage der Geschwulstbildung darstellte.

G. HEDRÉN gelangte bei seinem Fall von Carcinosarkom der Mamma zu der Auffassung, daß die Geschwulst auf zwei von Anfang an vorhandene histogenetisch völlig getrennte Keime zurückzuführen sei. Auch WEHNER teilt die Auffassung HERXHEIMERS von der embryonalen Herkunft der Carcinosarkome und führt diese Geschwülste auf embryonale, getrennte, ekto- und mesodermale Keime zurück, aus denen unter dem Einfluß des reizenden Faktors die bösartige, aus zwei oder mehr Bestandteilen gebildete Mischgeschwulst entstehe.

Zwei weitere Stützen der embryonalen Genese des Carcinosarkoms sind einmal seine Seltenheit, auf die bereits eingangs hingewiesen wurde, und andererseits sein relativ häufiges Vorkommen im Uterus, wo des öfteren multiple dysontogenetische Tumoren gefunden werden. Hierauf hat neben GÖTTING besonders E. NIEBERGALL hingewiesen.

ad (4) Carcinosarkome können letztlich auch Kollisionsgeschwülste sein (R. MEYER). Es handelt sich hier um zwei Geschwülste, von denen sich jede getrennt entwickelt, der anderen entgegenwächst, mit ihr zusammentrifft, sich an sie legt oder sich mit ihr vermengt.

W. NOWICKI bezeichnet diese Tumorart als eine Doppelgeschwulst, die aus Carcinom und Sarkom besteht. Jedoch stellt man an der Be-

rührungsstelle, besonders wenn sich beide Geschwülste vermengen, gleichzeitig Krebs- und Sarkomstruktur fest. Während H. SELYE der Auffassung ist, daß wir es hier nicht mit eigentlichen Carcinosarkomen zu tun haben, da es sich ja nicht um onkologische Einheiten handele, schlägt GÖTTING für derartige Tumoren die Bezeichnung "Kollisions-Carcinosarkom" vor. E. FRAENKEL verwendet für die acht Fälle, in denen er ein Zusammentreffen von Carcinom und Sarkom im Uterus nachweisen konnte, die Bezeichnung "Carcinom + Sarkom".

Welches Bild sich bei der Betrachtung derartiger Tumoren bietet, wird davon abhängen, welche Entfernung ursprünglich zwischen den Entstehungsorten der Primärgeschwülste lag, mit welcher Geschwindigkeit sich diese entgegenwuchsen, und wann der Fall zur Untersuchung kommt. SCHALLER, auf dessen Fall in der Folge noch eingegangen werden wird, sagte hierzu: "Die Geschwulstarten müssen nur Zeit haben, sich zu durchdringen, sich zu einem Carcinosarkom auszuwachsen."

So kommt es in manchen Fällen zu einem makroskopischen Bild, wie es der Fall von C. KOLB bietet, in dem eine nahezu scharfe Linie den sarkomatösen vom carcinomatösen Anteil eines Tumors des Oesophagus trennt.

In weiter fortgeschrittenen Fällen durchwächst zuweilen ein Tumorteil den anderen, so wie es GÖTTING in einem Fall von Magencarcinom beschreibt, in dem ein Sarkom durch das darüber liegende Carcinom hindurchgewachsen war. In dem bereits zitierten Fall von SCHALLER sah man eine andere Art des Übergreifens einer Geschwulstform auf die andere. Hier fand sich in einem myomatösen Uterus ein Adenocarcinom in Form eines kraterförmigen Geschwürs. Dicht am Rande des Kraters hatte sich ein gestielter Polyp entwickelt, der den Bau eines riesenzelligen Myoms aufwies und auf seiner Oberfläche einen schmalen Streifen von carcinomatös veränderten Drüsen trug. V. SAAR beschreibt ein Carcinosarkom der Magenschleimhaut, unter dem sich in der Submucosa ein Myom heranbildete. An ihrer Berührungsstelle wuchsen beide Geschwülste ineinander und bildeten so eine Kollisionsgeschwulst.

In einem Fall von NCWICKI handelte es sich um eine Kollisionsgeschwulst der Mamma, die in den Randteilen den Bau eines Adenocar-

noms, in den mittleren den eines Spindelriesenzellensarkoms und in den Übergangsstellen die Struktur eines Carcinosarkoms aufwies. Der letztgenannte Autor erwähnt hierzu einen Fall von H. SCHLAGENHAUFER, in dem dieser bei der Untersuchung einer Mammageschwulst, neben sowohl drüsigen als auch soliden carcinomatösen Elementen, auch ein zum Teil schon nekrotisches Spindelzellensarkom fand. Hier waren die beiden Teile scharf voneinander abgegrenzt, in einem waren lediglich zu einem spindelzelligen Sarkom mit Riesenzellen gehörige Elemente feststellbar, im anderen ausschließlich carcinomatöser Bau zu sehen.

Auch in den Fällen von KREIBIG, F. C. HELWIG und WEHNER hatte der sarkomatöse Tumoranteil die Struktur eines Spindelzellensarkoms, in dem sich fast stets auch Riesenzellen fanden, ein Befund, der LUBARSCH, H. RIBBERT und F. LANG zur Ansicht gelangen ließ, daß in diesen Tumoren kein echtes sarkomatöses Gewebe vorliege, sondern daß vielmehr ihr interstitielles Gewebe wie Granulationsgewebe wuchert und daß die darin gefundenen Riesenzellen nichts anderes seien als Fremdkörperriesenzellen. Auch habe der Bau des Zwischengewebes hier einen reaktiven, nicht etwa einen neoplastischen Charakter. Eine derartige Deutung lehnt NOWICKI für seine Fälle ab unter dem Hinweis, daß dort der Bau des Stützgewebes in keiner Hinsicht dem eines Granulationsgewebes entsprochen habe und daß im überwiegenden Tumoranteil ein carcinomatöser Bau nicht vorlag.

Wie schwierig die Verhältnisse im einzelnen zu beurteilen sind, beweist ein in der Folge zu besprechender Fall, der in dem Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor Professor Dr. med. F. Klinge) zur Untersuchung gelangte.

Es ist vor auszuschicken, daß man zwar Carcinosarkome in den verschiedensten Organen festgestellt hat, am häufigsten jedoch in denen und an den Stellen des Organismus, die verhältnismäßig häufig Entwicklungsstörungen ausgesetzt sind, eine Tatsache, auf die zuerst von NOWICKI hingewiesen wurde. Nach T. B. AYKAN betreffen die Berichte über das Auftreten von Carcinosarkomen nachstehend aufgeführte Organe in der absteigenden Reihenfolge ihrer zahlenmäßigen Bedeutung: Uterus, Mamma, Thyreoidea, Oesophagus, Ovar, Larynx, Lungen, Magen, Harnblase, Haut, Prostata, Gallenblase, Pankreas, Nasopharynx.

Im wesentlichen fanden wir diese Reihenfolge in dem uns zugänglichen Schrifttum bestätigt, in dem besonders folgende Lokalisationen imponierten:

<u>Uterus</u>	(ALBRECHT, FORSSNER, H., SALTYSKOW, BÄR, STEIN, A., KAHLDEN, LINDEMANN, FRANKL, O., FRAENKEL u. a.)
<u>Oesophagus</u>	(HERXHEIMER, SALTYSKOW, BÄR, HANSEMAN, LANG, F., SOKOLÓW, A. N., HEILMANN, HERZOG u. a.)
<u>Magen</u>	(QUECKENSTEDT, KONJETZNY, G., LINDEMANN, SCHUBACK, A., GÖTTING u. a.)
<u>Thyreidea</u>	(BÄR, KAUFMANN, SALTYSKOW, DAL POZZO, WAECHTER, H. u. a.)

Es ist vielleicht von Interesse zu erwähnen, daß - während das Carcinosarkomproblem in allen Teilen der Welt in neuerer Zeit mehr Beachtung findet - sich in der uns zugänglichen russischen Literatur der letzten zehn Jahre lediglich ein Beitrag zu diesem Thema findet, der allerdings wegen der Lokalisation der Geschwulst besondere Beachtung verdient: Aus der I. Chirurgischen Klinik in Stavropol (Kaukasus) berichtet I. A. G. EPSTEIN über den unseres Wissens ersten Fall von echtem Carcinosarkom der Leber.

Im vorliegenden Fall, dessen Beschreibung nun folgt, ist die Lokalisation gleichfalls nicht ohne Interesse. Wenn auch in der Literatur bereits zwei Fälle dieser Art erwähnt sind, bei denen es sich einwandfrei um Carcinosarkome handeln dürfte, nämlich der von A. KLEINKNECHT, V. NESSMANN und Ch. OBERLING sowie ein weiterer von K. LANDSTEINER, gehört das Carcinosarkom der Gallenblase doch zu den Seltenheiten.

Zur Einsendung kam ein gut pflaumengroßes, überwiegend markig-festes Gewebstück, dem seitlich die teilweise erheblich wandverdickte Gallenblase angelagert war. Es handelte sich um das Operationspräparat eines 72-jährigen Mannes, bei dem die klinische Diagnose "Carcinom am Fundus der Gallenblase, auf die Leber übergreifend" lautete.

Histologisch fand sich in den lateralen Bezirken die Gallenblasenwand im wesentlichen unverändert. Sie zeigte lediglich eine mäßige Verschwielung sowie eine leukocytaire Infiltration im Sinne einer chronischen Cholecystitis.

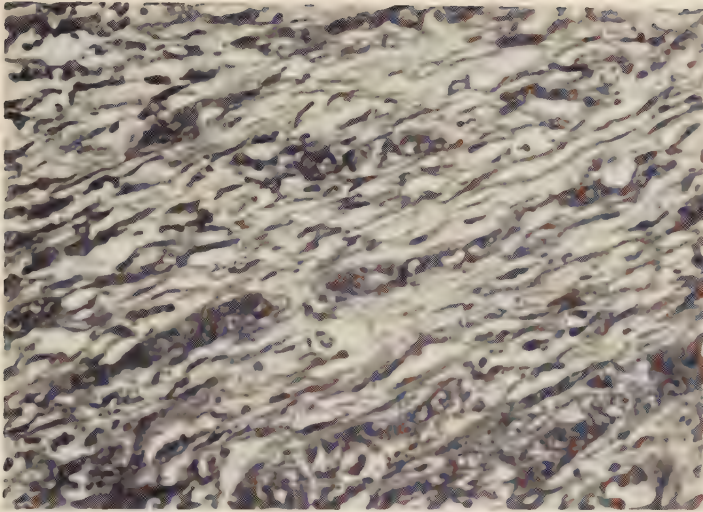


Abb. 1: Solide epitheliale Tumorstränge im sarkomatös veränderten Stroma.

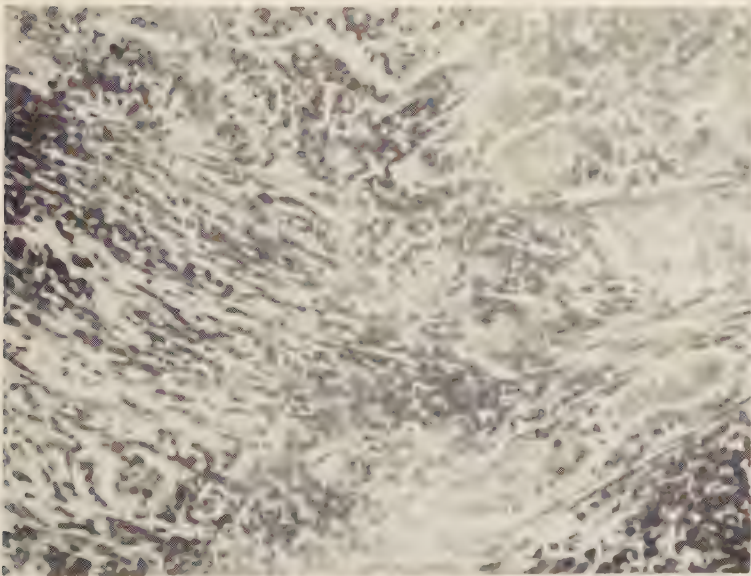


Abb. 2: Sarkomatöses Stroma mit teilweise noch angedeutet drüsig angeordneten Carcinomsträngen; diffuse leukozytäre Infiltration.

In den der Leber zugewandten Abschnitten hingegen zeigte das Epithel eine zunehmende Zellpolymorphie. Die Länge der Drüsen war erheblich vergrößert, an vielen Stellen wuchsen sie weit in die Tiefe destruierend ein. Das zwischen den Tumorsträngen gelegene Stroma zeigte in der Nachbarschaft des Gallenblasenlumens lediglich eine starke Infiltration und Stromareaktion. Zur Tiefe zu erhöhte sich jedoch der Reichtum an Bindegewebszellen erheblich. Zugleich verloren die Zellen in zunehmendem Maße ihren spindeligem Charakter und gingen in äußerst polymorphe, teilweise auch riesenzellige, bemerkenswert mitosenreiche Elemente über. Auch in diesem Stroma waren Carcinomstränge in wechselnder Zahl und wechselnder Breite nachzuweisen. Sie zeigten jedoch meist nicht mehr drüsigen Charakter, sondern waren solider Natur. Neben diesen zugleich carcinomatösen und sarkomatösen Anteilen fanden sich fast vollständig hyalinisierte Herde, die jedoch gleichfalls von Carcinomsträngen durchwachsen wurden.

Gegenüber dem Leberparenchym war der Tumor in manchen Teilen recht scharf durch eine breite bindegewebige Zone abgegrenzt, während in einzelnen Abschnitten das sarkomatöse Stroma in die periportalen Felder ohne scharfe Grenze einwuchs.

In manchen Tumoranteilen waren epitheliale und mesenchymale Elemente so innig miteinander vermischt, daß bei der Zellindifferenz beider Tumormformationen eine eindeutige Differenzierung der jeweiligen Tumorelemente hinsichtlich ihres Muttergewebes nicht mehr möglich war.

Auf die diagnostischen Schwierigkeiten, die sich dem Untersuchenden in jedem Einzelfall entgegenstellen, in dem sich gewisse Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Carcinosarkoms ergeben, wurde eingangs hingewiesen. Wie von HERXHEIMER gefordert, wurde auch im vorliegenden Fall der Tumor in allen seinen Teilen einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen. Hierdurch konnte die Möglichkeit, daß es sich um ein Carcinom handeln könnte, in dessen unmittelbarer Umgebung atypische epitheliale Elemente das Vorliegen eines Carcinosarkoms vermuten lassen, von vornherein ausgeschlossen werden.

In derartigen Fällen von "Pseudo-Carcinosarkomen" ist eine weitgehende Atypie des epithelialen Tumoranteils charakteristisch, während im vorliegenden Fall die epithelialen Elemente des Tumors weitgehend klar erkennbar sind. Ebenso wenig weisen die mesenchymalen Tumoranteile irgendwel-

che Kompressionssymptome auf, die zu der Vermutung Anlaß geben könnten, daß der bindegewebige Tumoranteil lediglich durch eine mechanische Verzerrung epithelialer Elemente vorgetäuscht sei.

Zur Absicherung der Diagnose kann fernerhin das Fehlen der sogenannten Übergangszone zwischen beiden Tumoranteilen, mit der für sie charakteristischen graduellen Formwandlung von an sich rein epithelialen Elementen herangezogen werden.

Die Feststellung, daß es sich in dem vorliegenden Fall um einen Tumor handelt, der aus einem epithelialen und aus einem mesenchymalen Anteil besteht, verlangt nach einer Erörterung der Beziehungen der beiden Tumoranteile untereinander sowie der histogenetisch in Betracht zu ziehenden Möglichkeiten.

Eine systematische Gegenüberstellung der sich zum ersten Teil der Fragestellung ergebenden Varianten läßt uns wie folgt zusammenfassen:

- (1) Auf Grund des histologischen Befundes sowie des Vorhergesagten ist ein zufälliges Zusammentreffen einer epithelialen und einer mesenchymalen Geschwulst im vorliegenden Fall auszuschließen.
- (2) Auch daß es sich um eine teratomähnliche Mischgeschwulst handeln könnte, ist in dem vorliegenden Fall nicht anzunehmen. Die überwiegende Mehrzahl neuerer Autoren stimmen dahingehend überein, daß es nur zweiseitig entwickelte Teratome nicht gibt. Darüber hinaus konnte in dem zur Betrachtung stehenden Fall das Vorhandensein von Differenzierungsprodukten aus allen Keimblättern durch histologische Untersuchung aller Tumorabschnitte ausgeschlossen werden.
- (3) Es ist nicht anzunehmen, daß ein Sarkom durch "Wachstumsreiz" das in seiner unmittelbaren Umgebung liegende epitheliale Gewebe zur malignen Entartung bringen kann: Einerseits ist für die Mehrzahl der veröffentlichten Fälle von Carcinosarkom der primäre Charakter des epithelialen Tumoranteils mit Sicherheit anzunehmen, und andererseits weisen zahlreiche der vorgenannten Autoren darauf hin, daß die Bedeutung des sarkomatösen Anteils von der Zeit, die zwischen dem Beginn der malignen Entartung und der Untersuchung des Falles verstrichen ist, abhängt. Letztere Feststellung ist so zu verstehen, daß die Länge der Zeit seit der Ge-

schwulstentstehung der relativen Größe des sarkomatösen Tumoranteils direkt proportional ist, da sich der sarkomatöse Anteil wesentlich schneller entwickelt als der carcinomatöse. Auch wäre es verfehlt, das Primat des sarkomatösen Anteils daraus ableiten zu wollen, daß die in den in Frage kommenden Fällen vorgefundenen Metastasen fast ausschließlich sarkomatöser Art waren. Ebenso wie sich der sarkomatöse Anteil schneller entwickelt als der carcinomatöse, metastasiert er auch schneller, so daß es erklärlich ist, wenn bei der Sektion einzelner Fälle lediglich sarkomatöse Metastasen vorgefunden werden, was jedoch bei weitem nicht auf alle Fälle von Carcinosarkom zutrifft. Da jedoch das Problem der Metastasierung der Carcinosarkome außerhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit liegt, kann an dieser Stelle hierauf nicht näher eingegangen werden.

Es bleibt noch anzuführen, daß neben der relativ schnellen Entwicklung der sarkomatösen Elemente auch deren größere Vitalität dazu beigetragen hat, daß in einzelnen Fällen von Carcinosarkom der bindegewebige Geschwulstteil als primär angesehen wurde. Entsprechende Versuche von HAALAND hatten gezeigt, daß Carcinomzellen durch thermische Schädigung leichter zu beeinflussen waren als Sarkomzellen. Andererseits hatten die eingangs erwähnten Transplantationsversuche ergeben, daß in einzelnen Fällen in den Endpassagen ausschließlich sarkomatöse Elemente vorzufinden waren: An die Stelle des experimentell erzeugten Carcinoms war ein Sarkom getreten.

Unter Berücksichtigung des Vorhergehenden besteht Grund zu der Annahme, daß beim Carcinosarkom der carcinomatöse Anteil primär ist, das heißt der Ausbildung des sarkomatösen Tumoranteils zeitlich vorausgeht.

Da die histogenetischen Möglichkeiten der Entstehung von Carcinosarkomen bereits oben, unter Anführung der einschlägigen Literatur, ausführlich erörtert wurden, soll der sie betreffende zweite Teil der Fragestellung wie folgt zusammengefaßt werden:

- (1) Auf Grund des Vorhergesagten ist es als unwahrscheinlich anzusehen, daß es durch Umwandlung von carcinomatösem Epithelgewebe in Sarkom zur Ausbildung eines Carcinosarkoms kommen kann.
- (2) Es erscheint möglich, daß in einem primären Carcinom eingeschlossenes

Bindegewebe sekundär sarkomatös entarten kann. Für diese Annahme sprechen die Beobachtungen B. FISCHER-WASELS über Sarkomentstehung in der Umgebung von Krebsmetastasen sowie der Hinweis AYKANs auf die stimulierende Wirkung, welche die Carcinomzelle auf die benachbarten Fibroblasten ausübt, die zur Bildung eines "Gerüsts für die epitheliale Geschwulst" angeregt werden. Auch LUDFCRD und BARLOW berichteten über ähnliche Beobachtungen an Gewebekulturen. Ebenso zeigten H. ALGIRE und F. LEGALLAIS unter Benutzung von Klarsichtkammern, daß in das Unterhautzellgewebe eingebrachte Zellen maligner Geschwülste eine aktive Proliferation der Kapillaren im umgebenden Gewebe zur Folge hatten.

Wenn auch diesen und ähnlichen Beobachtungen eine gewisse Bedeutung zukommt, stellen sie doch bisher lediglich einen Hinweis in der Richtung der unter diesem Punkt erwogenen Möglichkeiten dar.

- (3) Es liegt somit die Annahme nahe, daß es sich bei dem echten Carcinosarkom um einen Tumor handelt, an dessen Ausbildung von vornherein ein epithelialer und ein mesenchymaler Anteil zusammenwirken, um sich zu einer Kompositionsgeschwulst in der von R. MEYER gegebenen Definition auszuwachsen.

In den grundlegenden Veröffentlichungen, die sich mit der Carcinogenese als solcher befassen, wird dem Vorhandensein dysontogenetischer Momente eine für die Krebsentstehung entscheidende Rolle zugeschrieben, eine Auffassung, die von J. COHNHEIM, M. ASKANAZY, FISCHER-WASELS und anderen Autoren geteilt wird. Die genannten Verfasser nehmen an, daß es, bei vorhandener Geschwulstkeimanlage, lediglich eines "zweiten Reizes" bedarf, um die Geschwulstbildung auszulösen. Obwohl hinsichtlich der Natur des auslösenden Momentes verschiedene Auffassungen bestehen, erscheint es angebracht, im Zusammenhang mit dem vorliegenden Fall auf eine Annahme SCHCENLANKs hinzuweisen, der glaubt, daß bei den Geschwülsten der Gallenblase eine über längere Zeit bestehende Cholelithiasis als auslösendes Moment in Betracht kommt.

- (4) Daß letztlich auch Kollisionsgeschwülste, das heißt solche, die sich aus zwei zunächst getrennt wachsenden Tumoren verschiedener ontogenetischer Affiliation zusammensetzen, bei der Untersuchung ein dem Carcinosarkom ähnliches Bild zu bieten vermögen, sollte Veranlassung dazu sein, zwischen ihnen und den echten Carcinosarkomen eine klare Unter-

scheidung zu treffen. Es ist daher anzustreben, alle Tumoren, auf die sich die unter diesem Punkt nach R. MEYER gegebene Definition anwenden läßt, aus der Gruppe der Carcinosarkome auszuschließen, da letztere als onkologische Einheiten anzusehen sind, während die Kollisionsgeschwülste je zwei solche Einheiten umfassen.

Auf Grund des oben Dargelegten glauben wir annehmen zu dürfen, daß von den verschiedenen histogenetischen Varianten, die hinsichtlich der Entstehung von Carcinosarkomen erwogen wurden, zwei Hypothesen weiterhin einen Anspruch auf Wahrscheinlichkeit erheben können:

- (a) Unter der Einwirkung eines von der Carcinomzelle ausgehenden Reizes kommt es zur sekundären sarkomatösen Wucherung der dem carcinomatösen Gewebe benachbarten oder von ihm eingeschlossenen mesenchymalen Zellen. Wie bereits betont, steht der experimentelle Beweis für diese Auffassung noch aus.
- (b) Ein von vornherein vorhandener epithelialer und ein mesenchymaler Faktor beginnen gleichzeitig oder nacheinander zu wuchern. Für diese Annahme sprechen - neben den bereits unter dem betreffenden Punkt oben angeführten Gesichtspunkten - die bereits eingangs erwähnte außerordentliche Seltenheit des echten Carcinosarkoms sowie sein relativ häufiges Vorkommen in Organen, in denen des öfteren multiple dysontogenetische Tumoren gefunden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Definierung des Carcinosarkombegriffes wird ein Überblick über die einschlägige Literatur gegeben, in dessen Verlauf zu den Fragen der onkologischen Klassifizierung, der Histogenese und den Schwierigkeiten der histologischen Diagnose im einzelnen Stellung genommen wird. An Hand eines Falles von Carcinosarkom der Gallenblase werden die gegenseitigen Beziehungen der Tumoranteile zueinander sowie die sich ergebenden histogenetischen Möglichkeiten abschließend erörtert.

+

Résumé

Ayant donné la définition du carcino-sarcome, l'auteur résume la littérature relative à ce sujet. Il discute des problèmes ayant trait à la classification oncologique, ainsi qu'à l'histogénèse et, aussi, aux difficultés inhérentes au diagnostic histologique. Lors de la discussion d'un cas de carcino-sarcome de la vésicule biliaire, l'auteur fait le récit des diverses possibilités histogénétiques, ainsi que des influences réciproques des deux parties de cette tumeur.

1. ALBERTINI, A. Hdb. d. allg. Path. VI, 3,
(Springer-Verlag, 1956)
2. ALBRECHT, H. Frankf. Zschr. Path. 2, 191 (1909)
3. ALBRECHT, H. und V. HECHT Wien. klin. Wschr. 22, 1737 (1909)
4. ALGIRE, H. und F. LEGALLAIS Cancer Res. 7, 724 (1947)
5. APOLANT, H. Verh. Dtsch. Path. Ges. 12, 3 (1908)
6. ASADA, T. Gann, Tokyo, 16, 22 (1922)
(zit. n. SAPHIR und VASS)
7. ASKANAZY, M. Wien. klin. Wschr. 19 (1927)
(zit. n. BORST)
8. AYKAN, T. B. Oncologia, Basel, 9, 418 (1956)
9. BÄR, M. Inaug. Diss., Zürich (1953)
10. BASHFORD, E. F., J. A. MURRAY
und M. HAALAND Berliner klin. Wschr. 44, 1238 (1906)
11. BORST, M. Münch. med. Wschr. 78, 1745 (1931)
12. CLAESSEN, M. und
E. MATHIAS Beitr. klin. Chir. 123, 584 (1921)
13. COHN, M. Virchows Arch. path. Anat. 259, 30 (1926)
14. COHNHEIM, J. "Vorlesungen über allg. Path." S. 723
(A. Hirschwald-Verlag, 1882)
15. DAL POZZO, G. Cancro, 2, 217 (1931)
(zit. n. Ref. in Zschr. Krebsforsch.,
36, 9 (1932))
16. EARLE, W. R. Amer. J. Cancer 24, 566 (1935)
17. EHRlich, P. und H. APOLANT Zbl. allg. Path. 17, 513 (1906)
18. dies. Berliner klin. Wschr. 44, 1399 (1907)
19. EPSTEIN, I. A. G. Chirurgija, Moskva, 33, 141 (1957)

20. EWING, J. Amer.J.Path., 5, 99 (1929)
21. FISCHER-WASELS, B. Klin. Wschr. 22, 1026 (1927)
22. ders. Klin. Wschr. 23, 1074 (1927)
23. ders. Virchows Arch.path. Anat. 275, 723 (1930)
24. FORSSNER, H. Arch. Gynäk., 87, 445 (1909)
(zit. n. SAPHIR und VASS)
25. FRAENKEL, E. Mschr. Geburtsh., 14, 684 (1901)
26. FRANKL, O. Arch. Gynäk. 124, 67 (1925)
27. GÖTTING, P. Frankf. Zschr. Path. 41, 107 (1931)
28. GRANA, G. Giorn. ital. sc. med., 89, 868 (1948)
(zit. n. ORMEA)
29. HANSEMAN, v. D. Zschr. Krebsforsch., 1, 183 (1904)
30. HEDRÉN, G. Zbl. allg. Path., 26, 256 (1915)
31. HEILMANN, P. Zbl. allg. Path., 33, 593 (1922/23)
32. HELWIG, F. C. Arch. path. Anat. 4, 162 (1927)
(zit. n. SAPHIR und VASS)
33. HERXHEIMER, G. Beitr. path. Anat., 44, 150 (1908)
34. ders. Zbl. allg. Path., 29, 1 (1918)
35. HERZOG, G. Zbl. allg. Path., 25, 418 (1914)
36. KAHLDEN, v. C. Beitr. path. Anat., 14, 174 (1893)
37. KAUFMANN, C. Dtsch. Zschr. Chir., 11, 401 (1879)
38. KAUFMANN, E. Zschr. Krebsforsch., 56, 482 (1948/50)
39. KINOSHITA, M. Schweiz. med. Wschr., 2, 156 (1921)
40. KLEINKNECHT, A., V. NESSMANN
und CH. OBERLING Bull. Cancer, Paris, 20, 476 (1931)
41. KOLB, C. Zbl. allg. Path., 33, 52 (1922/23)
42. KONJETZNY, G. "Deutsche Chirurgie", Bd. 46 (1921)
43. KREIBIG, W. Virchows Arch. path. Anat. 256, 694 (1925)

44. KROMPECHER, E. Beitr. path. Anat., 44, 51 (1908)
45. ders. Beitr. path. Anat., 44, 88 (1908)
46. LANDSTEINER, K. Zschr. klin. Med., 62, 427 (1907)
47. LANG, F. Virchows Arch. path. Anat. 234, 485 (1921)
48. LEWIN, C. Verh. Dtsch. path. Ges. 12, 50 (1908)
49. LIEPMANN, W. Münch. med. Wschr., 27, 1345 (1907)
50. LINDEMANN, A. Zschr. Krebsforsch., 6, 419 (1908)
51. LIPPMANN, H. Zbl. allg. Path., 18, 309 (1907)
52. LOEB, L. Berliner klin. Wschr. 43, 798 (1906)
53. LUBARSCH, O. zit. n. NOWICKI
54. LUDFORD, R. S. und
H. BARLOW Cancer Res., 4, 694 (1944)
55. dies. ebend., 5, 257 (1945)
56. MEYER, R. Zbl. allg. Path., 30, 291 (1920)
57. MICHALOWSKY, R. Dermatologica, Basel, 102, 25 (1951)
58. MICHELSON, J. Inaug. Diss., Würzburg (1894)
(zit. n. CLAESSEN und MATHIAS)
59. MCRRIS, H. P., T. B. DUNN
und C. S. DUBNIK J. nat. Cancer Inst., Wash., 9, 225 (1948)
60. MÜHLBCK, O. und
TH. G. VAN RIJSSEL J. nat. Cancer Inst., Wash., 15, 73 (1954)
61. NUYTTEN und DRIESSENS Zbl. Haut-Geschl. krkh. 63, 228 (1940)
(zit. n. ORMEA)
62. NEBESKY, O. Arch. Gynäk., 73, 653 (1904)
63. NIEBERGALL, E. Arch. Gynäk., 50, 129 (1896)
64. NOWICKI, W. Virchows Arch. path. Anat., 289, 564 (1933)
65. OBERLING, CH. Bull. Cancer, Paris, 16, 708 (1927)
66. ORMEA, F. Minerva Dermat., Torino, 28, 153 (1953)

67. ORMEA, F. und A. APRÁ Minerva Dermat., Torino, 30, 1 (1953)
68. PICCALUGA, S. Arch.ital.anat.pat., 30, 227 (1956)
69. QUECKENSTEDT, H. Inaug.Diss., Leipzig (1904)
(zit.n. GÖTTING)
70. SALTYSKOW, S. Zbl.allg.Path., 16, 547 (1908)
71. SAPHIR, O. und A. VASS Amer.J.Cancer, 33, 331 (1938)
72. SELYE, H. Med.Klin., 24, 1197 (1928)
73. SCHLAGENHAUFER, H. Zbl.allg.Path., 17, 385 (1906)
74. SCHMINCKE, A. Mschr.Geburtsh., 39, 841 (1914)
75. SCHCENLANK zit.n. WINKLER
76. SCHUBACK, A. Zschr.Krebsforsch., 33, 129 (1931)
77. SIMMONDS, M. Zschr.Krebsforsch., 13, (1913)
78. SOKOLÓW, A. N. Zbl.allg.Path., 23, 91 (1912)
79. STEIN, A. Mschr.Geburtsh., 36, 417 (1912)
80. VIRCHOW, R. "Die krankhaften Geschwülste", Bd. 2
(A. Hirschwald-Verlag, 1864/65)
(zit.n. SAPHIR und VASS)
81. WEHNER, E. Frankf. Zschr.Path., 16, 167 (1915)
82. WAECHTER, H. Inaug. Diss., Freiburg (1909)
83. WILLIS, R. A. "The Spread of Tumours in the Human
Body" (J. & A. Churchill-Verlag, London,
1934)
84. WINKLER, K. Erg.allg.Path., 23, 22 (1930)

Es ist dem Verfasser ein besonderes Bedürfnis, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. F. KLINGE für die an seinem Institut gewährte Unterstützung, Herrn Privatdozent Dr. med. et rer. nat. W. BUSANNY-CASPARI für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlichst gegebenen Ratschläge und Hinweise ergebenst zu danken.

LEBENS LAUF

Am 27. Januar 1918 wurde ich in Heidelberg als Sohn des Facharztes für Hygiene und Infektionskrankheiten Dr. med. Walter Fornet geboren. Nach dem Besuch der Intermediate School in Rushden, Hants., England, des Staatlichen Ludwigsgymnasiums in Saarbrücken und einem längeren Studienaufenthalt in Paris legte ich im Februar 1938 am Realgymnasium in der Oranienstrasse in Wiesbaden die Reifeprüfung ab. 1940 begann ich in Graz (Österreich) das Studium der Medizin und legte dort im Sommer 1942 die Ärztliche Vorprüfung ab. Die vorgeschriebenen klinischen Semester hörte ich in Graz, Freiburg i. Br. und an der Deutschen Karls-Universität zu Prag, wo ich im Frühjahr 1945 mit dem Medizinischen Staatsexamen begonnen hatte, dieses jedoch wegen der Kriegsereignisse nicht vollständig abschließen konnte. Von 1945 bis 1948 war ich als Hilfsarzt an einem Kriegsgefangenenlazarett der amerikanischen Armee tätig. Nach der Entlassung aus der Gefangenschaft zwang mich der Verlust des elterlichen Vermögens, auf eine Fortsetzung des Studiums zu verzichten und stattdessen erwerbstätig zu sein. Bis 1955 arbeitete ich in der spanischen pharmazeutischen Industrie in Barcelona. Seit August 1955 bin ich in der deutschen pharmazeutischen Industrie beschäftigt und konnte mich nebenberuflich nochmals auf das Medizinische Staatsexamen vorbereiten, welches ich am 11. März 1958 in Mainz mit der Gesamtnote "gut" abschloß. Derzeit bin ich als Pflichtassistent an der I. Med. Univ. Klinik Mainz (Direktor: Professor Dr. med. K. Voit) beschäftigt.

Gedruckt bei Ditters Bürodienst, Mainz, Augustinerstraße 64-66.

